

## 多重耐药铜绿假单胞菌引起复发性尿路感染一例

周 炯<sup>1</sup>, 陈 政<sup>1</sup>, 马小军<sup>1,2</sup>

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 <sup>1</sup> 感染管理办公室 <sup>2</sup> 感染内科, 北京 100730

通信作者: 马小军 电话: 010-69156549, 电子邮件: drmaxiaojun@sina.com

关键词: 多重耐药铜绿假单胞菌; 复发性尿路感染; 治疗

中图分类号: R453.2 文献标志码: B 文章编号: 1000-503X(2012)03-0310-03

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.03.025

复发性尿路感染 (recurrent urinary tract infection, RUTI) 为常见社区感染, 是指 12 个月内出现 2 次及以上尿路感染, 而前次感染一度缓解, 以育龄女性和老年人较为多见。各种类型尿路感染治疗不当均可发展为 RUTI, 一次简单、急性尿路感染结束后, 27% ~ 48% 的女性可能在几个月内复发。如导致复发的危险因素持续存在, 继发于 RUTI 的患者有 50% ~ 60% 将在感染治疗 4 ~ 6 周内复发<sup>[1-2]</sup>。北京协和医院感染内科于 2010 年 1 月 22 日至 2011 年 8 月 18 日间收治了 1 例 RUTI 患者, 现报告如下。

### 临床资料

患者, 男, 72 岁, 因反复发热、尿频、尿急 11 个月于 2010 年 1 月 22 日至我院感染内科门诊就诊。患者于 13 年前患膀胱癌, 经膀胱镜下手术切除。11 个月前复查膀胱镜, 术后 30 h 出现高热 (体温 > 39℃)、尿频、尿急。血常规: 白细胞  $27.2 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞: 0.928; C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP): 137 mg/L; 尿常规: 尿蛋白 (+), 白细胞: 13 ~ 15/HP。诊断为泌尿系统感染。给予头孢曲松 2 g/d 静脉滴注 2 d, 无效; 改为硫酸依替米星 200 mg/d 静脉滴注 3d, 并口服甲磺酸左氧氟沙星。体温逐渐降至正常, 尿频、尿急症状消失。复查血常规正常, CRP: 33 mg/L, 尿常规正常, 停静脉注射药物, 维持甲磺酸左氧氟沙星口服治疗。曾复查尿常规, 尿沉渣镜检示白细胞 5 ~ 6/HP。服药 2 周后停药, 尿沉渣镜检示白细胞 25 ~ 30/HP, 并出现高热, 再次住院, 尿培养结果为铜绿假单胞菌, 药敏未

做。给予头孢哌酮/舒巴坦 3 g 每日 2 次静脉滴注, 2 d 后体温正常; 维持治疗 2 周, 复查尿培养 2 次, 均无菌生长, 出院。出院后, 继续口服阿莫西林/克拉维酸钾 375 mg 每日 3 次和磷霉素 1 g 每日 3 次, 症状未再出现, 多次尿常规检查正常, 口服 2 个月, 停药。停药 1 周后, 无诱因再次高热 (体温 > 39℃), 排尿稍感不适, 尿频、尿急症状轻微, 尿常规白细胞增高。再次入院, 尿培养为铜绿假单胞菌生长, 对多种抗菌药物耐药, 仅碳青霉烯类、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、阿米卡星敏感, 环丙沙星中介, 左氧氟沙星耐药。给予哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g 每日 3 次静脉滴注, 24 h 后热退, 症状消失, 维持治疗 2 周, 复查血、尿常规正常出院。出院后曾先后口服过磷霉素、安美汀、头孢克肟, 方案为单一用药, 疗效不佳。疗程一般为 1 ~ 2 周, 停药 1 周左右, 最短一次 3 d 即复发, 共 7 次, 住院 5 次。均表现为发热, 排尿不适, 尿频、尿急等症状, 尿常规白细胞增高, 送检中段尿培养阳性结果中, 均为铜绿假单胞菌。病程中曾行 CT 检查示: 膀胱癌术后, 膀胱壁稍增厚, 轻度炎症可能性大, 右肾上极低密度灶, 局灶炎症病变不排除, 前列腺增大伴钙化。3 个月后复查 CT 示: 膀胱癌术后, 膀胱壁稍厚, 轻度炎症可能性大, 右肾上极背侧肾周脂肪囊低密度考虑炎症后遗症改变可能性大, 对比 3 个月前 CT, 右肾上极低灌注区消失。患者最终于我院感染内科门诊确诊为 RUTI, 且为多重耐药铜绿假单胞菌所致。虽然药敏报告左氧氟沙星耐药, 但因门诊口服治疗需要且喹诺酮类药物尿药浓度显著高于血药浓度, 为患者制定方案为左氧氟沙星 0.5 g 每日 1 次; 配伍磷霉素

3 g/d, 分3次口服; 疗程6个月。每月于门诊复诊, 症状无复发, 尿常规正常。复查3次清洁中段尿培养, 未发现致病菌。停药观察6个月, 未再复发, 临床治愈。

## 讨 论

本例患者诊断明确, 为RUTI(再发), 13年前膀胱癌手术史, 本次可能因医疗操作(膀胱镜检查)引起, 因此, 其致病菌与尿路感染常见病原菌大肠杆菌不同, 为院内感染常见致病菌铜绿假单胞菌所致, 且为多重耐药, 治疗难度大, 因疗程不足, 致患者多次再发。此外, 患者肾脏CT检查已经发现右肾上极轻度低密度, 考虑局灶炎症病变不排除, 疗程仍以单纯、急性尿路感染的2周为主(仅1次为2个月), 也是其发展为RUTI的重要因素。毕竟, 该患者的影像学已经提示其已进展为复杂性尿路感染。

复发通常包括再感染或再发, 约80%为再次感染, 多出现在第1次发作、抗生素治疗后, 常由不同病原菌引起感染, 如为同一病原菌, 则两次间隔至少超过两周。会阴部细菌侵入尿道所致可能较大。再发较为少见, 通常是在治疗后两周内复发, 致病菌与上次发作相同。再发通常发生在肾脏感染(肾盂肾炎)或解剖、结构异常导致梗阻, 如: 肾结石, 尿道异常、慢性前列腺炎。

RUTI的治疗包括急性发作时治疗、长期预防及(女性)性生活后预防。大肠杆菌、腐生葡萄球菌、其他肠杆菌、肠球菌属等是其常见致病菌, 因此, 治疗上应有侧重。对于复杂性、难治性尿路感染应同时重视清洁中段尿培养和尿路解剖结构的检查, 可避免药物选择不当和尿液引流不畅的复发危险因素。急性发作的治疗方案为: 大肠杆菌对复方新诺明总体耐药率小于20%的, 应作为首选; 剂量为960 mg 每日2次; 磺胺过敏或总体耐药率大于20%的, 可选环丙沙星250 mg 每日2次或左氧氟沙星500 mg 每日1次, 避免使用莫西沙星(尿中浓度低)。其他抗生素如 $\beta$ -内酰胺类也可使用, 包括阿莫西林或其与克拉维酸复合剂型和头孢菌素等。对于大肠杆菌产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)高的, 酌情选用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g 每日3次静脉滴注或厄他培南1 g 每日1次静脉滴注。感染控制后予以复方新诺明或其他抗菌药物长期预防, 首次疗程至少6个月, 如停药后感染复发则再度治疗, 疗程需延长

至2年。预防给药适用于非孕育龄妇女尿路感染半年中再发 $\geq 2$ 次或全年再发 $\geq 3$ 次, 及5岁以下儿童存在膀胱、输尿管3~4度反流者。预防用药方案为复方新诺明240 mg 睡前服、环丙沙星125 mg 睡前服、头孢克洛250 mg 睡前服), 疗程均为6~12个月<sup>[3]</sup>。与性生活有关的女性尿路感染, 可于性生活后服用复方新诺明等抗菌药物预防。

尿路感染通常在门诊治疗和随访, 因此, 药物选择以口服剂型为主。引起感染的病原菌以大肠杆菌占多数, 可选的口服药物受限, 主要有磺胺类、喹诺酮类、半合成广谱青霉素(含酶抑制剂复方剂型)。喹诺酮类与其他抗感染药物相比有一些突出的特点: 如过敏反应少, 不需要做皮肤过敏试验; 口服吸收良好, 生物利用度高, 组织穿透性强, 感染局部组织药物浓度显著超过血药浓度。以本例选择的左氧氟沙星为例, 文献报道500 mg 片剂口服后在尿液中浓度0~4 h达最高峰约500  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~8 h约为230  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 8~12 h约为200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 12~16 h为130  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 16~24 h为110  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。24 h内尿液中浓度均远远高于常见致病菌的90%抑菌浓度(90% minimal inhibitory concentration, MIC90)及90%杀菌浓度(90% minimal bactericidal concentration, MBC90)[美国临床实验室标准化协会(CLSI)规定的大肠杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对左氧氟沙星敏感折点为2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]。由于左氧氟沙星的防突变浓度(mutant prevention concentration, MPC)甚至低于其MIC90, 因此多数情况下, 其可替代环丙沙星用于尿路感染治疗<sup>[4-6]</sup>。

革兰阴性杆菌对喹诺酮的主要机制包括细菌靶位基因突变、膜孔道蛋白缺失、药物主动外排等。我国有耐药监测数据显示, 大肠杆菌对喹诺酮的耐药水平基本上在50%左右, 但该耐药率对于尿中浓度显著高于血药浓度的喹诺酮类是否可以作为经验用药的借鉴指标仍需要广泛、深入的研究。同时, 也不应该泛化为所有其他细菌对喹诺酮的高耐药, 毕竟在有限的针对多重耐药的铜绿假单胞菌来说, 喹诺酮通常具有很好的药敏表现。因此, 如何规范、合理使用喹诺酮类药物, 更好地发挥其在尿路、肺炎等常见感染的治疗价值, 值得临床医生广泛关注。对于初治的、单纯尿路感染, 如能很好地利用喹诺酮、磺胺类等药物的不同优势, 避免不恰当治疗导致的复发, 甚至可以不常规送检中段尿培养, 以节约有限的医疗资源, 这也是国外一些发达国家广泛

采用的治疗模式。

### 参 考 文 献

- [1] Gopal M, Northington G, Arya L. Clinical symptoms predictive of recurrent urinary tract infection [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(1):e1-e4.
- [2] Foster RT Sr. Uncomplicated urinary tract infections in women [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2008, 35(2): 235-248.
- [3] Bartlett JG, Paul Auwaerter PG, Pham PA, et al. *Johns Hopkins ABX guide: Diagnosis & treatment of infectious diseases* [M]. Sudbury: Jones & Bartlett Publishers, 2010: 85-87.
- [4] Wagenlehner FM, Kinzig-Schippers M, Tischmeyer U, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin XR (1000 mg) versus levofloxacin (500 mg) in plasma and urine of male and female healthy volunteers receiving a single oral dose [J]. *Intern J Antimicrobial Agents*, 2006, 27(1):7-14.
- [5] Norrby SR. Levofloxacin [J]. *Exp Opin Pharmacother*, 1999, 1(1):109-119.
- [6] Aydin D, Küçükbaşmacı O, Gonullu N, et al. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including telithromycin [J]. *Chemotherapy*, 2005, 51(2-3): 89-92.

(收稿日期: 2011-09-05)